

Anette Nieminen

APPENDISIITTIPOTILAIEN HOITO TYKSISSÄ

AIKAVÄLILLÄ HUHTIKUU – SYYSKUU 2016

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Anette Nieminen

APPENDISIITTIPOTILAIEN HOITO TYKSISSÄ

AIKAVÄLILLÄ HUHTIKUU – SYYSKUU 2016

Kliininen laitos

Kirurgian oppiaine

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Saira Kauhanen

Asiantuntijatarkastaja: Juha Grönroos

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

NIEMINEN, ANETTE: Appendisiittipotilaiden hoito Tyksissä aikavälillä
huhtikuu – syyskuu 2016

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 25 s.

Kirurgian oppiaine

Maaliskuu 2019

Akuutti appendisiitti on yleisin kirurgisesti hoidettava sairaus. Akuutin appendisiitin kliiniseen diagnostiikkaan pisteytysjärjestelmät ovat käyttökelpoinen apuväline, mutta ne eivät paljasta taudin vaikeusastetta. Hoidon kannalta on oleellista erottaa komplisoitumaton ja komplisoitunut tautimuoto, mikä selviää luotettavimmin TT-kuvauksella. Komplisoituneen appendisiitin ensisijainen hoito on laparoskooppinen appendisektomia ja konservatiivinen hoito sopii lieviin komplisoitumattomiin appendisiitteihin.

Tutkimuksen tavoitteena oli kuvata akuutin appendisiitin kliinistä, diagnostista ja hoidollista profiilia. Tutkimukseen kerättiin retrospektiivisesti potilastietojärjestelmästä tietoja Tyksin potilaista, joilla oli leikattu tai hoidettu konservatiivisesti akuutti appendisiitti. Tutkimus oli osa maailmanlaajuista Prospective Observational Study on Acute Appendicitis Worldwide (POSAW) -monikeskustutkimusta, johon osallistui 116 kirurgista yksikköä 44:stä eri maasta. Tutkimusjakso oli huhtikuu–syyskuu 2016.

Tyksin 170 potilaan aineistosta 140 hoidettiin operatiivisesti ja 30 konservatiivisesti. Tutkimuksessa diagnostisen Adult Appendicitis Score -pisteytysjärjestelmän sensitiivisyys konservatiivisesti hoidetuilla potilailla oli 50 %. Suurin osa potilaista kuvattiin TT:llä, josta saatiin selville appendisiitin vaikeusaste. Konservatiivisesti hoidetuilla potilailla 27 %:lla appendisiitti uusi vuoden seurannassa. Postoperatiivisten komplikaatioiden esiintyvyys oli 7 %.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	2
2 APPENDISIITTI	3
2.1 Määritelmä ja luokittelu	3
2.2 Diagnostiikka	5
2.3 Hoito	10
2.3.1 Operatiivinen hoito	10
2.3.2 Antimikrobihoito	11
3 TUTKIMUSAINESTO JA MENETELMÄT	12
4 TULOKSET	13
5 POHDINTA	17
LÄHTEET	21

1. Johdanto

Akuutti umpilisäketulehdus eli appendisiitti on yleisin kirurgisesti hoidettava sairaus. Riski sairastua elämän aikana umpilisäkkeen tulehdukseen on 7–8 %. (1). Naisten ja miesten sairastumisriskin ero on pieni. Naisilla arvioitu riski on 7 % ja miehillä 9 % (2,3). Esiintyvyys on yleisintä 15–30-vuotiailla mutta tautia tavataan kaikissa ikäryhmissä. Kuolleisuus umpilisäkkeen poistoleikkauksen eli appendisektomian jälkeen on 0,1–0,2 %. (4.)

Akuutti umpilisäketulehdus jaotellaan komplisoitumattomiin ja komplisoituneisiin tulehduksiin. Komplisoitumattomassa tulehduksessa tulehdusprosessi on rajoittunut umpilisäkkeeseen. Komplisoituneessa tapauksessa umpilisäke on puhjennut ja aiheuttaa peritoniitin eli vatsakalvontulehduksen tai periappendikulaariabsessin eli umpilisäkkeen vieruspaiseen. Komplisoituneen appendisiittin hoito on appendisektomia. Ensisijaisesti suositellaan laparoskooppista eli tähystyskirurgista menetelmää, koska se vähentää komplikaatioita ja toipumisaika on lyhyempi verrattuna avokirurgiaan. Komplisoitumaton appendisiitti voidaan hoitaa leikkauksella tai konservatiivisesti mikrobilääkehoidolla. (4.)

Tutkimukseen kerättiin retrospektiivisesti potilastietojärjestelmästä tietoja Tyksin potilaista, joilla oli leikattu tai hoidettu konservatiivisesti akuutti appendisiitti. Tutkimus oli osa maailmanlaajuista Prospective Observational Study on Acute Appendicitis Worldwide (POSAW) -monikeskustutkimusta, johon osallistui 116 kirurgista yksikköä 44:stä eri maasta. Tutkimusjakso oli huhtikuu–syyskuu 2016. Tavoitteena oli kuvata akuutin appendisiitin kliinistä, diagnostista ja hoidollista profiilia.

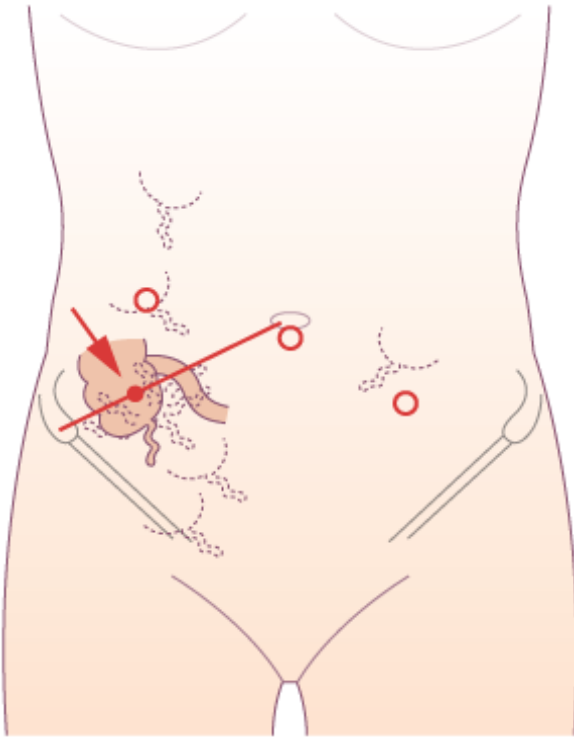
2.1 Määritelmä ja luokittelu

Umpilisäke eli appendix vermiformis on kohdassa, jossa umpisuolen eli caecumin kolme teeniaa yhtyvät. Se on noin 7 cm:n pituinen sormimainen uloke, jonka lumenin läpimitta on n. 1–2 mm. Umpilisäkkeellä ei ole osoitettu olevan varsinaista toimintaa, ja sitä pidetäänkin kehityksellisenä jäänteinä. Ilmeisesti umpilisäke osallistuu runsaan imukudoksensa avulla suoliston immuunipuolustukseen. (4.)

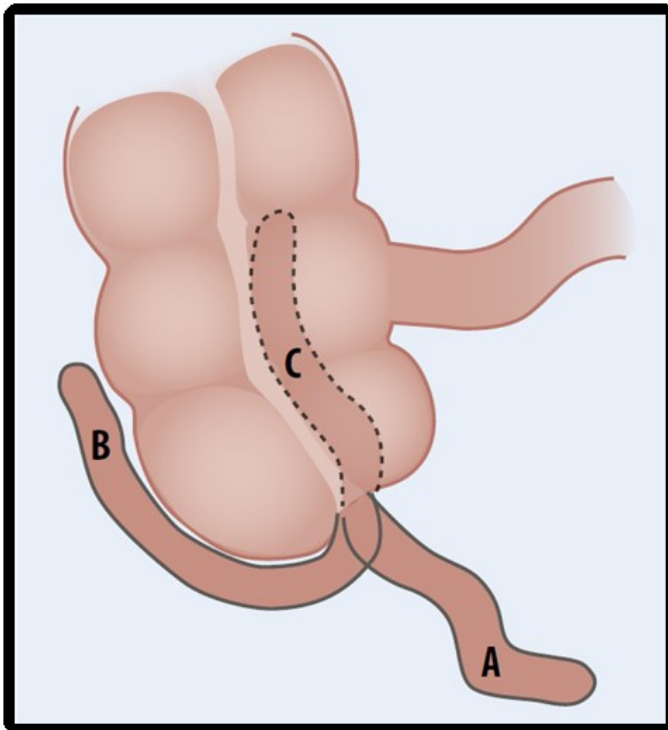
Umpisuolen sijainti ja umpilisäkkeen asento vaihtelevat. Suurimmalla osalla umpisuoli sijaitsee oikealla alavatsalla ns. McBurneyn pisteessä (**Kuva 1**), mutta se voi sijaita myös maksan vieressä tai pikkulantiossa. Umpilisäkkeen asento on normaalisti pelvinen. Retrosekaalinen appendix sijaitsee umpisuolen takana ja laterosekaalinen appendix sijaitsee umpisuolen vieressä (**Kuva 2**). Verenkierto umpilisäkkeeseen tulee umpilisäkevaltimosta (a. appendicularis), joka on a. ileocolican haara. Umpilisäkkeellä on oma suolilieve (mesoappendix), jossa umpilisäkevaltimo kulkee. (5.)

Umpilisäketulehdus syntyy, kun umpilisäkkeen lumen ahtautuu ja aiheuttaa bakteerikasvun lisääntymiseen. Tukoksen syy voi olla ulostekivi eli fekoliitti, kasvain tai imukudoksen liikakasvu. Lisääntynyt bakteerikasvu johtaa limakalvon tulehdukseen, joka etenee umpilisäkkeen seinämään. Tulehdus jaotellaan neljään vaikeusasteeseen; katarraalinen eli limakalvoon rajoittunut tulehdus, flegmonoottinen eli lumenissa märkää, gangrenoottinen eli nekroottinen seinämä ja perforoitunut eli puhjennut appendisiitti. Perforatio johtaa yleensä peritoniittiin mutta joskus ympäristön kudokset rajoittavat tulehduksen leviämistä ja syntyy periappendikulaariabsessi. (4.)

Umpilisäketulehdus voidaan jakaa komplisoituneisiin ja komplisoitumattomiin. Komplisoitumattomassa tulehduksessa tulehdusprosessi on rajoittunut umpilisäkkeeseen. Umpilisäketulehduksista 15–25 % on komplisoituneita (6). Umpilisäketulehdus on komplisoitunut, jos siihen liittyy puhkeaminen, vatsakalvontulehdus, periappendikulaariabsessi, fekoliitti tai kasvain. (4) Komplisoitunut appendisiitti on yleisempi pienillä lapsilla ja vanhuksilla (6).



Kuva 1. McBurneyn piste (nuoli), umpilisäkkeen mahdollisia sijaintipaikkoja (katkoviivat), laparoskooppisen leikkauksen troakaarien paikat (ympyrät). (Kuva lainattu Kirurgian oppikirjasta Duodecim.) (4.)



Kuva 2. Umpilisäkkeen eri asennot: normaali pelvinen (A), laterosekaalinen (B) ja retrosekaalinen asento (C) (Kuva lainattu Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim artikkelista Laparoskooppinen appendisektomia.) (5.)

2.2 Diagnostiikka

Diagnoosi perustuu oireisiin, status- ja laboratoriolöydöksiin sekä tarvittaessa kuvantamiseen.

Tyypillisin oire on äkillinen vatsakipu, joka siirtyy oikealle alavatsalle. Liikkuminen ja tärinä pahentavat kipua. Lisäksi oirekuvaan voi kuulua pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, oksentelua ja lämmönnousua. Tulehdus kehittyy tavallisesti parin vuorokauden sisällä. (7.)

Vatsan palpaatiossa todetaan usein aristus oikealla alavatsalla McBurneyn pisteessä, joka sijaitsee navan ja oikean suoliluun harjanteen välillä (**Kuva 1**). Paikallinen defence eli lihasjännitys on merkki vatsakalvonärstytyksestä ja siitä johtuva kipu saadaan esiin erilaisilla provokaatiotesteillä. Rebound- eli irtipäästötestissä vatsan palpaatio ja nopea käden nostaminen irti vatsalta provosoi kipua. Rovsingin kokeessa vasemman alavatsan palpaatio ja irtipäästäminen aiheuttavat kivun oikealle alavatsalle. Vatsakalvonärstytyskipua aiheuttaa myös yskiminen ja hyppiminen. Psoas-koe eli oikean lonkan ojennus aiheuttaa kipua retrosekaalisessa appendisiitissa. Obturator-kokeessa oikean lonkan koukistus ja sisäkierto viittaa tulehdukseen obturatorlihaksen vieressä.

Umpilisäkkeen sijainnin vaihtelun takia kipualue voi olla epätyypillinen. Retrosekaalisen umpilisäketulehduksen kipu tuntuu ylempänä ja enemmän selän puolella. Lantioon suuntautuva umpilisäkkeen tulehdus tuntuu McBurneyn pistettä alempana lantion yläosassa ja myös vasemmalla alavatsalla. (5.)

Kipu, palpaatioaristus ja defence laajemmalla tai koko vatsan alueella herättävät epäilyn puhjenneesta umpilisäketulehduksesta. Peritoniitissa vatsan jännitteisyys lisääntyy, yleistila heikkenee ja suoliäänet vaikenevat. Periappendikulaariabsessi voi tuntua aristavana resistenssinä vatsan palpaatiossa tai tuseerauksessa. Paiseessa oireet ovat yleensä kestäneet useita päiviä ja oireena on usein myös ripuli. (7.)

Laboratoriokokeissa leukosyytit, neutrofiilien suhteellinen osuus ja C-reaktiivinen proteiini (CRP) ovat usein koholla. Leukosyyttitason ollessa yli $10 \times 10^9/l$ on sen sensitiivisyys 65–85 % ja spesifisyys 32–85 % umpilisäketulehduksen diagnostiikassa. Vastaavasti CRP-arvon ollessa yli $10 \times 10^9/l$ on sen sensitiivisyys 65–85 % ja spesifisyys 59–73 %. (8.) Aina infektioparametrit eivät ehdi nousta. CRP-arvo nousee hitaammin kuin leukosyytit ja neutrofiilien suhteellinen osuus. Korkea CRP-pitoisuus viittaa komplisoituneeseen tulehdukseen. (7.)

Kuvantamista suositellaan, kun diagnoosi on epäselvä pelkän kliinisen kuvan ja laboratoriotutkimusten perusteella. Vatsan tietokonetomografiakuvaus (TT) on luotettava peruskuvantamistutkimus ja sen avulla pystytään usein arvioimaan tulehduksen vaikeusastetta. TT-tutkimuksen sensitiivisyys umpilisäketulehduksen diagnostiikassa on 99 % ja spesifisyys 95 % (9–11). TT-kuvassa löydöksenä paksuuntunut umpilisäke ja sitä ympäröivän rasvan turvotusta. TT-tutkimus vähentää tarpeettomia umpilisäkkeiden poistoja, mikä vähentää kokonaiskustannuksia ja komplikaatioita. Kuvantaminen lisää diagnoosin tarkkuutta, mutta voi aiheuttaa myös viivettä leikkaushoitoon pääsyssä ja täten lisää tulehduksen komplisoitumisen riskiä. TT-kuvantaminen altistaa ionisoivalle säteilylle, joka lisää syöpäriskiä. Säderasitus tulee huomioida varsinkin lapsilla ja raskaana olevilla naisilla. Tällöin tehdään ensisijaisesti ultraäänitutkimus (UÄ) mutta sillä ei voida poissulkea appendisiittia. UÄ:n tulos riippuu tekijän taidoista ja on siksi epäluotettavampi kuin TT-kuvantaminen. UÄ:n jälkeen voidaan tarvittaessa tehdä magneettitutkimus. (5,7.)

Normaalin vatsan TT-kuvantamisen vaihtoehtona on pieniannoksinen TT-kuvantaminen. TYKS:ssä vuosina 2015–2016 tehdyssä OPTICAP-tutkimuksessa vertailtiin pieniannoksisen ja normaalin vatsan TT:n eroja akuutin appendisiitin diagnosoinnissa. Tutkimuksessa ei menetelmien välillä havaittu eroja. Molemmat osoittivat akuutin umpilisäketulehduksen sekä erottivat komplisoituneet ja komplisoitumattomat muodot yhtä hyvin. Pieniannoksisen TT:n säderasitus on 3,4 mSV kun taas normaalin vatsan TT:n 4,5 mSV. Säderasitus on noin neljän kuukauden taustasäteilyn verran vähemmän pieniannoksisessa kuin normaalissa vatsan TT:ssä. (12.)

Erotusdiagnostisia alavatsakivun aiheuttajia ovat gynekologiset syyt (munasarjakystan repeäminen, munasarjan kiertyminen, PID (pelvic inflammatory disease) eli sisäsynnytintulehdus ja kohdunulkoinen raskaus), divertikuliitti eli umpipussitulehdus, virtsatiekivi, sappirakon tulehdus, suolistoinfektiot ja kasvaimet. Kaikilta fertiili-ikäisiltä naisilta tulee ottaa raskaustesti kohdunulkoisen raskauden poissulkemiseksi. Lisäksi kaikilta potilailta otetaan virtsanäyte. Virtsanäyte voi olla poikkeava appendisiitin aikana, joten positiivinen virtsanäyte ei poissulje appendisiittia. (5,7.)

Appendisiitin diagnostiikan apuvälineenä voidaan käyttää erilaisia pisteytysjärjestelmiä. Diagnostisten pisteytysjärjestelmien tarkoitus on helpottaa diagnoosia, vähentää TT-kuvantamista ja terveiden umpilisäkkeiden poistoa (7). Yleisimmät pisteytysjärjestelmät ovat Alvarado score (**Taulukko 1**) ja AIR (Andersson's) score (**Taulukko 2**) (13–14). HYKS Vatsakeskuksen Meilahden sairaalassa on kehitetty Adult Appendicits Score (**Taulukko 3**), joka ilmaisee akuutin umpilisäketulehduksen todennäköisyyden. Jos appendisiitti on

mahdollinen (pisteet 11–15), suositellaan diagnoosin varmistamista kuvantamistutkimuksella. Jos todennäköisyys on pieni, on potilaan kotiuttaminen ilman lisätutkimuksia turvallista. (7.)

Taulukko 1.

Akuutin appendisiitin diagnostinen Alvarado Score (13)

Oireet	Kivun siirtyminen oikealle alavatsalle	1
	Ruokahaluttomuus (tai ketoaineita virtsassa)	1
	Pahoinvointi/oksentelu	1
Löydökset	Arkuus oikealla alavatsalla	2
	Irtipäästökoe positiivinen	1
	Lämpö $\geq 37,3$ °C	1
Laboratoriokokeet	Valkosolut $> 10,000$	2
	Valkosolujen varhaismuotoja erittelylaskennassa, (esim. neutrofilia > 75 %)	

Pisteet:

5–6 = mahdollinen akuutti appendisiitti

7–8 = todennäköinen akuutti appendisiitti

9–10 = hyvin todennäköinen akuutti appendisiitti

Taulukko 2.**Akuutin appendisiitin diagnostinen Andersson score (14).**

Kipu tai arkuus oikealla alavatsalla		1
Oksentelu		1
Irtipäästökoe + tai defense	lievä	1
	kohtalainen	2
	vahva	3
Leukosytoosi		
	$10\text{--}14,9 \times 10^9/\text{L}$	1
	$\geq 15,0 \times 10^9/\text{L}$	2
Neutrofiilien osuus, %		
	70 %–84 %	1
	≥ 85 %	2
CRP		1
	10–49 mg/L	1
	≥ 50	2
Kuume	$\geq 38,5$ °C	1

Pisteet:

0–4 = vähäinen todennäköisyys akuutille appendisiitille; avohoidossa seurattava

5–8 = kohtalainen todennäköisyys akuutille appendisiitille; sairaalaseuranta, suositellaan kuvantamista tai diagnostista laparoskopiaa

9–12 = suuri todennäköisyys akuutille appendisiitille, suositellaan leikkaushoitoa

Taulukko 3.**HUSissa kehitetty akuutin appendisiitin diagnostinen Adult Appendicitis Score (7).**

Oireet ja löydökset	Kipu oikealla alavatsalla	2
	Kivun siirtyminen	2
	Arkuus oikealla alavatsalla	
	16–49-vuotiaat naiset	1
	muut potilaat	3
	Defence	
	lievä	2
	kohtalainen tai vahva	4
Laboratoriokokeet	Valkosolut	
	$\geq 7,2$ ja $< 10,9$	1
	$\geq 10,9$ ja $< 14,0$	2
	$\geq 14,0$	3
	Neutrofilien osuus, %	
	≥ 62 ja < 75	2
	≥ 75 ja < 83	3
	≥ 83	4
	CRP ja oireiden kesto < 24 h, mg/	
	≥ 4 ja < 11	2
	≥ 11 ja < 25	3
	≥ 25 ja < 83	5
	≥ 83	1
	CRP ja oireiden kesto > 24 h, mg/	
	≥ 12 ja < 53	2
	≥ 53 ja < 152	2
	≥ 152	1

Pisteet:

0–10 = umpilisäketulehdus on epätodennäköinen. Voidaan kotiuttaa, jos ei herää epäilyä muusta sairaudesta.

11–15 = umpilisäketulehdus on mahdollinen ja suositellaan kuvantamista.

16 tai enemmän = umpilisäketulehdus on todennäköinen ja suositellaan laparoskopiaa.

2.3 Hoito

2.3.1 Operatiivinen hoito

Umpilisäkkeen poistoleikkaus eli appendisektomia voidaan tehdä joko laparoskooppisesti eli tähystyskirurgisesti tai avoleikkauksena. Ensisijainen leikkausmenetelmä on laparoskooppinen appendisektomia, jossa toipumisaika on lyhyempi ja sairasloman tarve pienempi. Lisäksi komplikaatiota ilmenee vähemmän kuin avoleikkauksessa. Avoleikkaukseen päädytään, jos laparoskooppinen leikkaus ei onnistu tai on vasta-aiheinen esimerkiksi vaikeiden vatsaontelon kiinnikkeiden vuoksi. Konversiolla tarkoitetaan tähystysleikkauksen muuttamista avoleikkaukseksi. (7.)

Ennen leikkausta annetaan mikrobilääkkeet (kefuroksiimi 1,5 g ja metronidatsoli 500 mg) suonensisäisesti noin puoli tuntia ennen leikkausta leikkauksinfektoiden vähentämiseksi. Komplisoituneessa appendisiitissa suositellaan mikrobilääkitys aloitettavaksi päivystyspoliklinikalla diagnosointivaiheessa. Laparoskooppinen leikkaus suoritetaan kolmen portin eli troakaarin tekniikalla (**Kuva 1**). Ensimmäinen ja suurin troakaari suositellaan asetettavan navan alapuolelle. Vatsaontelo täytetään hiilidioksidilla ensimmäisestä troakaarista. Seuraavaksi asetetaan toinen troakaari vasemmalle alavatsalle ja kolmas oikealle keskivatsalle. Troakaarien asetuksessa on varottava vatsaontelon elinten ja suonten vaurioita. Aluksi umpilisäke irrotellaan suoliliepeestä. Umpilisäkkeen tyveen asennetaan kaksi ligatuuraa, joiden välistä umpilisäke katkaistaan. Umpilisäkkeen tyvi voidaan sulkea ligatuuralangalla, klipsillä tai suorasulkuinstrumentilla (stapler). Katkaistu umpilisäke laitetaan muovipussin sisään ja poistetaan, jotta vältetään kontaminaatiolta. (5.)

Avoleikkaus toteutetaan McBurneyn pisteestä vaihtoviiltotekniikalla. Vaihtoviillosta umpisuoli ja -lisäke nostetaan vatsaontelon ulkopuolelle toimenpiteen ajaksi. Tyvi ligeerataan langalla ja umpilisäke poistetaan. Umpilisäke laitetaan näytteeksi ja histopatologinen vastaus tarkistetaan. (5.)

Jos appendisiitti on komplisoitumaton, voidaan antibioottilääkitys lopettaa ja potilas voi kotiutua seuraavaan postoperatiivisena päivänä. Komplisoituneissa tapauksissa mikrobilääkehoitoa jatketaan tulehdusvasteen mukaan ja myöhemmin siirrytään suun kautta annettaviin valmisteisiin. Sairauslomaa tarvitaan työstä riippuen 7–10 vuorokautta. (5.)

Periappendikulaariabsessi hoidetaan usein suonensisäisillä mikrobilääkkeillä ja tarvittaessa radiologi voi dreneerata eli tyhjentää paiseen ultraääniohjauksessa. Jatkohoitona tehdään elektiivinen umpilisäkkeen poistoleikkaus tai kuvantamisseuranta (TT tai MRI). Joidenkin tutkimusten mukaan kokeneen kirurgin suorittama päivystysleikkaus johtaisi konservatiivista hoitolinjaa parempaan hoitotulokseen (15). Yli 40-vuotiaille suositellaan umpilisäkkeen poistoa, koska umpilisäkkeen kasvaimen todennäköisyys absessin aiheuttajana on suurempi (4).

Operatiivisen hoidon mahdollisia komplikaatioita ovat haavainfektio, vatsaontelon paise, virtsatieinfektio ja keuhkokuume. Myöhäiskomplikaatioina esiintyy haavatyrtää ja kiinnikkeistä aiheutuvaa okklusiota. Postoperatiivisten komplikaatioiden esiintyvyys kirjallisuudessa vaihtelee välillä 8,2–31,4 %. (16–17). Kuolleisuus appendisektomian jälkeen on noin 0,1–0,2 %. (4.)

2.3.2 Antimikrobilääkehoito

Appendisiitin ensisijainen hoitomuoto on leikkaushoito. Lieviä komplisoitumattomia appendisiitteja on tutkimuksissa hoidettu mikrobilääkehoidolla. Uusiutuessaan appendisiitin hoito on operatiivinen.

Suomalaisessa satunnaistetussa APPAC (The Appendicitis Acuta) monikeskustutkimuksessa osoitettiin, että lievät komplisoitumattomat umpilisäketulehdukset voitaisiin hoitaa mikrobilääkkein. Tutkimukseen osallistui kuusi suomalaista sairaalaa (Turun, Oulun ja Tampereen yliopistolliset keskussairaalat sekä Mikkelin, Seinäjoen ja Jyväskylän keskussairaalat), 530 potilasta, jotka olivat iältään 18–60-vuotiaita. Potilaista 273 leikattiin ja 257 hoidettiin mikrobilääkkeillä. Kaikilla potilailla oli TT-tutkimuksella varmistettu komplisoitumaton appendisiitti. Vuoden seurannassa 73 % mikrobilääkkeillä hoidetuista potilaista ei tarvinnut leikkaushoitoa. Niillä potilailla, joilla appendisiitti uusiutui ja päädyttiin leikkaushoitoon ei komplikaatioiden määrä lisääntynyt. (18.) Mikrobilääkehoito ei sovellu raskaana oleville, lapsille, vanhuksille eikä perforaatorismissä oleville umpilisäketulehduspotilaille (4). Viiden vuoden seurannassa 61 % potilaista ei tarvinnut leikkaushoitoa ja 70 % appendisiitin uusimisesta tapahtui ensimmäisen vuoden aikana. (19.)

3. Tutkimusaineisto ja menetelmät

Tutkimus toteutettiin osana maailmanlaajuista POSAW (Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide) -monikeskustutkimusta, johon osallistui 116 sairaalaa 44:stä maasta. Tutkimusjakso oli huhtikuu–syyskuu 2016. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joilla oli umpilisäketulehdukseen sopivia kliinisiä tai radiologisia löydöksiä. Tiedot kerättiin sairaskertomuksista retrospektiivisesti. Aineisto lähetettiin nimettömänä WSES:n (World Society of Emergency Surgery) sähköiseen tietojärjestelmään. Koordinoitikeskus analysoi tulokset maailmanlaajuisesti.

Tämän tutkimuksen tutkimusaineisto koostui Tyksin potilaista, joille tehtiin kirurginen toimenpide tai jotka hoidettiin mikrobilääkityksellä umpilisäketulehduksen vuoksi tutkimusjakson aikana.

POSAW-tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata akuutin umpilisäketulehduksen kliinistä, diagnostista, hoidollista ja patologista profiilia maailmanlaajuisesti. Tutkimuksen tarkoituksena ei ollut muuttaa sairaalan kliinisiä toimintatapoja eikä tutkimus vaikuttanut potilaiden hoitoon.

Potilaan esitiedoista tilastoitiin ikä, sukupuoli, aikaisemmat umpilisäketulehdusepäilyt, merkittävät sairaustiedot (immunosuppressio, sydän- ja verisuonisairaudet, Charlson Comorbidity Index (20)) ja edeltävän kuukauden aikaiset mikrobilääkitykset. Kliinisestä tilanteesta kerättiin tiedot kehon lämpötilasta, oikealle sijoittuvasta alavatsakivusta, vatsan aristuksesta ja oksentelusta. Laboratoriokokeista mitattiin valkosolujen määrä ja CRP. Kuvantamistutkimuksista TT ja/tai UÄ kirjattiin ylös. Kliinisen tilan perusteella laskettiin pisteytysjärjestelmät: Alvarado Score ja Andersson's Score sekä Tyksin potilaista Adult Appendicitis Score.

Leikkauskertomuksista tallennettiin seuraavat tiedot: leikkausmenetelmä, WSES-luokitus (21), mikrobilääkitys, mikrobilääkityksen kesto, vatsaontelon märkänäyte- ja bakteeriviljelyvastaus. Leikkauksen jälkeisestä tilanteesta tilastoitiin mahdollinen tehohoito, sairaalahoidon kesto, uusintaleikkaus, komplikaatiot 7 ja 30 päivän jälkeen, Clavien Dindo Score (22), umpilisäkkeen histopatologinen löydös ja potilaiden kuolleisuus.

POSAW-tutkimuksen tiedot analysoitiin Stata 11 software ohjelmistolla.

4. Tulokset

POSAW tutkimukseen osallistui maailmanlaajuisesti 4282 potilasta, joista 1928 (45 %) oli naisia ja 2354 (55 %) miehiä (23). Tyksin potilaita oli 170, joista 86 (51 %) oli naisia ja 84 (49 %) miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 41 (keskihajonta 17 ja vaihteluväli 16–84 vuotta).

Potilaiden kliiniset ja laboratoriolöydökset ovat esitetty **taulukossa 4**. Kuvantamistutkimukset löytyvät **taulukosta 5**. Konservatiivisesti hoidetuilla potilailla CRP:n keskiarvo oli 46 mg/ml ja operatiivisesti hoidetuilla potilailla 62 mg/ml, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,121$). Leukosyyteissä oli tilastollisesti merkitsevä ero konservatiivisesti ja operatiivisesti hoidettujen potilaiden välillä ($p=0,023$). Leukosyyttien keskiarvo konservatiivisesti hoidetuilla potilailla oli $12 \times 10^9/l$ ja operatiivisesti hoidetuilla potilailla $14 \times 10^9/l$.

Tyksin potilaista 140 (82,3 %) hoidettiin operatiivisesti. Heistä 118:lle (84,3 %) tehtiin laparoskooppinen appendisektomia ja 22:lle (15,7 %) tehtiin avoleikkaus. Kahdeksalla (5,7 %) potilaalla jouduttiin konvertoimaan leikkaus laparoskooppisesta avoimeksi. Leikatuista potilaista yhdeksältä (6,43 %) otettiin märkänäyte vatsaontelosta. **Taulukossa 6** esitetään viljelynäytteiden mikrobilöydökset.

Tyksin potilaista 30 (17,6 %) hoidettiin ensisijaisesti konservatiivisesti. Heistä 8:lla (26,7 %) appendisiitti uusi vuoden seurannan aikana. Tyksissä suonensisäisinä mikrobilääkkeinä käytettiin kefuroksiimia ja metronidatsolia. Poikkeuksena yhdelle potilaalle annettiin allergian vuoksi levofloksasiini ja metronidatsoli sekä kahdelle potilaalle annettiin ertapeneemi. Sairaalasta kotiutumisen jälkeen mikrobilääkkeinä jatkuivat suun kautta kefaleksiini ja metronidatsoli viikon ajan kaikilla potilailla, pois lukien edellä mainittu allergikko, jolla suun kautta jatkui levofloksasiini ja metronidatsoli. Konservatiivisesti hoidetut potilaat kuvattiin yhtä potilasta lukuun ottamatta TT:llä ja näistä kaikilla kuvannetuilla potilailla todettiin komplisoitumaton appendisiitti.

Tyksin potilaille laskettiin Adult Appendicits Score (24). Konservatiivisesti hoidetuista ja TT:llä kuvatuista potilaista 15 (50 %) sai 0–10 pistettä eli todennäköisyys akuutille umpilisäketulehdukselle oli pieni. Loput 15 (50 %) potilasta sai 11–15 pistettä, eli todennäköisyys oli keski-suuri. Yksikään konservatiivisesti hoidetusta potilaasta ei saanut yli 15 pistettä, jolloin todennäköisyys olisi ollut korkea. Operatiivisesti hoidetuista 48 potilasta (34,3 %) sai 0–10 pistettä, 81 (51,9 %) sai 11–15 pistettä ja 11 (7,9 %) sai 16 pistettä tai enemmän.

Postoperatiivisia komplikaatioita seurattiin seitsemän ja 30 päivän kohdalla. Tyksin potilaista 10:llä (7,1 %) todettiin komplikaatioita, joista 7 (70 %) ilmaantui viikon sisällä ja loput 3 (30 %) 30 päivän seurannan sisällä. Yhdelle potilaista tehtiin re-laparoskopia eli tähystettiin leikkausalue uudelleen ja poistettiin vatsaontelosta verta. Myöhemmin samalle potilaalle kehittyi absessi, joka jouduttuun tyhjentämään. Muita komplikaatioita olivat: yksi keuhkokuume, kaksi absessia, kaksi leikkaushaavainfektiota, kolme suolenvetovaikeutta ja yksi tähystysreiän verenvuoto.

Sairaalahoitojakson keskimääräinen kesto Tyksissä konservatiivisesti hoidetuilla potilailla oli 2,57 vuorokautta ja operatiivisesti hoidetuilla 2,95. Yksikään Tyksin appendisiittipotilaista ei joutunut tehohoitoon ja kuolleisuus oli 0 %.

Kaikista Tyksissä leikatuista umpilisäkkeistä otettiin histopatologiset näytteet. Näissä todettiin: 103 (73,6 %) akuuttia appendisiittia, 25 (17,9 %) gangrenoottista umpilisäkettä, 7 (5 %) perforoitunutta appendisiittia, yksi (0,7 %) peritoniitti, yksi (0,7 %) musinoottinen adenokarsinoma, yksi (0,7 %) ileiitti (sykkyräsuolen tulehdus), yksi (0,7 %) normaali umpilisäke ja yksi (0,7 %) tuhoutunut näyte.

Taulukko 4. Tyksin potilaiden kliiniset ja laboratoriolöydökset.

Löydökset TYKS	Potilaat N=170 (100 %)
Diffuusi aristus	30 (17,6%)
Oikeanpuoleinen alavatsakipu	140 (82,4%)
Oikeanpuoleinen alavatsa-aristus	139 (81,8%)
Oksentelu	46 (27,1%)
Kehon lämpötila > 38° C	45 (26,5%)
Leukosyytit >10000/ml	133 (78,2%)
CRP < 10 mg/l	37 (21,8%)
CRP 10-50 mg/l	74 (43,5%)
CRP > 50 mg/l	59 (34,7%)

Taulukko 5. Kuvantamistutkimukset Tyksin potilaista.

Kuvantamistutkimukset	lkm (% potilaista)
Tietokonetomografia	149 (88%)
Ultraääni	9 (5%)
Molemmat	3 (2%)
Ei kuvantamistutkimuksia	15 (9%)

Taulukko 6. Viljelynäytteiden mikrobilöydökset.

Mikrobilöydös	Lkm
<i>Aerobit gram-negatiiviset bakteerit</i>	
Escherichia coli	4
Citrobacter braakii	1
Klebsiella oxytoca	1
Pseudomonas spp.	5
Hafnia alvei	1
<i>Aerobit gram-positiiviset bakteerit</i>	
Enterococcus faecalis	1
Streptococci anginosus	3
Staphylococcus aureus	1
<i>Anaerobit bakteerit</i>	
Bacteroides spp.	6

Taulukko 7. Postoperatiiviset komplikaatiot Tyksissä.

Komplikaatiot (TYKS)	7 vuorokautta	30 vuorokautta
Absessi	0	3
Keuhkokuume	1	0
Haavainfektio	1	1
Suolenvetovaikeus	3	0
Hematooma	1	0
Tähystysreiän verenvuoto	1	0

5. Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa akuutin appendisiitin kliinisestä, diagnostisesta ja hoidollisesta profiilista. Tutkimuksessa diagnostisen Adult Appendicitis Score - pisteytysjärjestelmän sensitiivisyys konservatiivisesti hoidetuilla potilailla oli 50 %. Pisteytysjärjestelmä ei erottele akuutin appendisiitin vaikeusastetta. TT:n sensitiivisyys akuutissa appendisiitissa on 99 % ja sen avulla pystytään erottamaan komplisoitunut ja komplisoitumaton tautimuoto. Tyksissä konservatiivisesti hoidetuilla potilailla 27 %:lla appendisiitti uusi vuoden seurannassa. Tyksin 140 potilaan postoperatiivisten komplikaatioiden esiintyvyys oli 7 %.

Potilaiden keski-ikä tutkimuksessa oli 41 vuotta. Akuutin appendisiitin esiintyvyys on yleisintä 15—30 vuoden iässä, joten tutkimuksessamme potilaiden keski-ikä oli muihin tutkimuksiin verrattuna korkeampi (2,3). Laboratoriokokeista mitattiin CRP ja leukosyytit. Konservatiivisesti hoidetuilla potilailla CRP:n keskiarvo oli 46 mg/ml ja operatiivisesti hoidetuilla potilailla 62 mg/ml, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Leukosyyteissä oli tilastollisesti merkitsevä ero konservatiivisesti ja operatiivisesti hoidettujen potilaiden välillä. Leukosyyttien keskiarvo oli konservatiivisesti hoidetuilla potilailla $12 \times 10^9/l$ ja operatiivisesti hoidetuilla $14 \times 10^9/l$. Tyksin potilaista suurimmalla osalla (78,2 %) leukosyyttiarvo oli yli $10 \times 10^9/l$. Leukosyyttitaso voi nousta ilman infektiotakin, jolloin leukosyyttien erottelulaskennasta voi olla hyötyä.

Yleisimmät diagnostiset pisteytysjärjestelmät akuutissa appendisiitissa ovat Alvarado, Andersson ja Adult Appendicitis Score. Pisteytysjärjestelmät perustuvat kliinisiin oireisiin ja löydöksiin, sekä laboratoriokokeisiin (CRP, leukosyytit ja neutrofiilit). Vain Adult Appendicitis Scoressa pisteytetään CRP-arvo oireiden keston mukaan (alle tai yli vuorokausi) ja oikeanpuoleisessa alavatsakivussa huomioidaan ikä ja sukupuoli. Adult Appendicitis Scoresta on olemassa internetissä laskuri (www.appendicitisscore.com), joka helpottaa päivystävän lääkärin työtä. Adult Appendicitis Scoren on osoitettu vähentävän kuvantamistarvetta ja olevan tarkempi kuin vanhemmat Alvarado ja Andersson pisteytysjärjestelmät (24). Myös turhien appendektomioiden määrän on osoitettu laskevan 18,2 %:sta 8,7 %:iin (25). Tyksin potilaille laskettiin Adult Appendicitis Score ilman neutrofiilejä. Akuutissa bakteeri-infektiossa neutrofiilien osuus kasvaa ja lymfosyyttien osuus vähenee (26). Toisaalta neutrofiilitason nousu ei anna tarkempaa tietoa akuutin bakteeri-infektion

aiheuttajasta tai infektiokokuksesta. Tutkimuksissa on osoitettu, että neutrofiliarvo ei ole akuutin appendisiitin diagnostiikassa hyödyllisempi kuin leukosyyttiarvo tai CRP (27—28). Leukosyyttitason ja CRP:een ollessa normaalit on niiden negatiivinen ennustearvo appendisiitin suhteen 90 % (29—30). Konservatiivisesti hoidetuista potilaista puolet saivat pienen riskin pisteet ja pisteytysjärjestelmän mukaan olisivat jääneet kuvaamatta. Loput 50 % saivat keskisuuren riskin pisteet. Yksikään konservatiivisesti hoidetuista potilaista ei saanut suuren todennäköisyyden pisteitä, jolloin laparoskopiaa olisi suositeltu. Operatiivisesti hoidetusta potilaasta sai 34,3 % pienen, 51,9 % keskisuuren ja 7,9 % suuren riskin pisteet. Pisteytysjärjestelmän mukaan pienen riskin potilaiden kuvantamista appendisiitin takia ei suositella, kuitenkin 76 % pienen riskin potilaista Tyksissä hoidettiin operatiivisesti, joten kuvantaminen oli tarpeellista. Näin ollen kuvantamis- ja leikkauspäätösten tekeminen pelkästään pisteytysjärjestelmien avulla ei ole välttämättä luotettavaa ja aiheesta tarvitaan lisätutkimusta. Toisaalta tiedetään, että pisteytysjärjestelmät eivät ota kantaa akuutin appendisiitin vaikeusasteeseen, vaan toimivat apuvälineinä diagnosoimisessa ja jatkotutkimusten suunnittelussa. Lievän komplisoitumattoman appendisiitin kliininen merkitys on vielä epäselvä ja osa konservatiivisesti hoidetuista lievista appendisiiteistä voisi parantua ilman hoitoa.

TT-tutkimuksella on osoitettu olevan erinomainen diagnostinen tarkkuus akuutissa appendisiitissa riippumatta radiologin kokemuksesta (31). TT:n sensitiivisyys umpilisäketulehduksen diagnostiikassa on 99 % ja spesifisyys 95 % (9–11). Sillä saadaan erotettua akuutin appendisiitin komplisoitunut ja komplisoitumaton muoto. Tyksissä oli samanaikaisesti käynnissä APPAC-tutkimus, jonka vuoksi lähes poikkeuksetta appendisiittiepäilyt kuvannettiin TT:llä (88 %). TT vähentää turhia appendektomioita verrattuna pelkästään kliiniseen diagnosoimiseen 16,7 %:sta 8,7 %:iin (32). Tyksissä todettiin vain yksi (0,6 %) normaali ja tulehtumaton umpilisäke histopatologisissa näytteissä. Säderasituksen vähentämiseksi on kehitetty pienenannoksen vatsan TT, joka on yhtä tarkka akuutissa appendisiitissa kuin normaali vatsan TT (12). Vaikka TT on erinomainen diagnosointimenetelmä akuutissa appendisiitissa, tulee matalan kynnyksen kuvantamista silti pohtia kriittisesti. On mahdollista, että kuvantamisen vähentäminen lisää turhia leikkauksia. Toisaalta TT:n jatkuva ja liiallinen käyttö voi pidentää hoitoaikoja, aiheuttaa ruuhkautumista päivystykseen ja lisätä kustannuksia. Diagnoosin viivästyminen TT:n takia ei kuitenkaan näytä lisäävän perforaatoriskiä (33). Turhat TT-kuvantamiset saattavat johtaa yli diagnosointiin ja turhiin hoitoihin. TT:llä diagnosoidaan herkästi lievätkin appendisiitit, jotka voisivat parantua

ilman antibioottihoitoa. TT:n käyttöä on aina harkittava tapauskohtaisesti ja käytettävä mahdollisimman pientä sädeannosta.

Tyksissä konservatiivisesti hoidettiin 30 (17,6 %) potilasta. Samanaikaisesti tehtiin APPAC-tutkimusta, mikä selittää Tyksin suuren konservatiivisesti hoidettujen potilaiden osuuden. Konservatiivisella hoidolla voidaan vähentää tarpeettomia leikkauksia, leikkausten aiheuttamia riskejä ja kustannuksia. Sairaalahoitojakso ja sairausloma ovat lyhyempiä kuin operatiivisesti hoidetuilla potilailla (34). Tyksissä konservatiivisesti hoidettujen potilaiden sairaalahoitojakso oli vain hieman lyhyempi kuin operatiivisesti hoidetuilla (2,57 ja 2,95 vuorokautta). Toisaalta meneillään oleva APPAC-tutkimus edellytti suonensisäistä antibioottihoitoa, joka lisäsi konservatiivisesti hoidettujen potilaiden sairaalahoitoaika. Konservatiivisella hoidolla appendisiitti voi uusia. Uusiutuminen on todennäköisintä ensimmäisen vuoden aikana, mutta uusiutuminen ei näytä lisäävän komplikaatioiden määrää (18,19). Tyksissä konservatiivisesti hoidetuilla potilailla appendisiitti uusi 27 %:lla. Tulos on sama kuin APPAC-tutkimuksessa on osoitettu vuoden seurannan kohdalla (18). APPAC-tutkimuksen viiden vuoden seurannassa 61 % potilaista ei tarvinnut leikkaushoitoa (19). Konservatiivisella hoidolla umpilisäkkeestä ei saada histopatologista varmennusta, jolloin esimerkiksi kasvainten diagnosoiminen voi viivästyä. Umpilisäkkeen kasvaimet löytyvät harvoin varhaisessa vaiheessa TT:ssä. Kasvainten esiintyvyys poistetuissa umpilisäkkeissä on kuitenkin hyvin pieni (0,7—1,7 %) ja se on selkeästi suurempi komplisoituneissa akuuteissa umpilisäketulehduksissa, varsinkin periappendikulaariabsessissa. (31.) Konservatiivisella hoidolla on siis hyvin pieni riski kasvainten diagnoosin viivästymiseen. Mikrotiläkehoito lisää mikrotiläkeresistenssin kehittymistä ja turhia mikrotiläkehoitoja tulisi välttää. Lisäksi mikrotiläkehoidosta voi aiheutua haittavaikutuksia kuten ripulia, allergiaoireita ja *Clostridium difficile* -infektio.

Akuutin appendisiitin postoperatiivisten komplikaatioiden esiintyvyys kirjallisuudessa vaihtelee välillä 8,2–31,4 %. Yleisimmät postoperatiiviset komplikaatiot ovat haavainfektio (3,3—10,3 %) ja vatsaontelon paise (9,4 %) (35, 36). Tyksin 140 potilaan postoperatiivisten komplikaatioiden esiintyvyys oli 7 % vuoden seurannassa. Näistä vatsaontelon paise ja suolenvetovaikeus olivat yleisimmät. Tyksissä ensisijainen leikkausmenetelmä oli laparoskooppinen appendisektomia (84,3 %), mikä selittää pienen haavainfektoiden esiintyvyyden (1,4 %). Toisaalta retrospektiivisessä aineistossa osa haavainfektioista jää löytymättä, jos potilas on hoidettu muualla.

Tutkimuksen heikkoutena on retrospektiivisyys. Tutkimukseen kerättiin tietoja potilastietojärjestelmästä. Potilaiden tutkimisessa ja tietojen kirjaamisessa ei noudatettu yhtenäistä kaavaa, joten kerätyt potilastiedot eivät olleet välttämättä täysin yhteneväisiä.

Tutkimustuloksiin vaikutti samanaikaisesti käynnissä oleva APPAC-tutkimus, joka lisäsi TT:n käyttöä ja konservatiivisesti hoidettujen potilaiden määrää verrattuna Tyksin normaaliin appendisiitin hoitoketjuun. Lisäksi heikkoutena oli vatsaontelon mikrobinäytteiden vähäinen määrä, minkä vuoksi tutkimus ei anna kattavaa kuvaa appendisiitin patogeeneistä. Toisaalta tutkimuksen vahvuuksia olivat suuri potilasaineisto lyhyeltä aikaväliltä ja vuoden seuranta-aika sekä tutkimustulosten läpikäyminen ja kirjaaminen yhden tutkijan toimesta.

Akuutin appendisiitin kliiniseen diagnostiikkaan pisteytysjärjestelmät ovat käyttökelpoinen apuväline, mutta ne eivät paljasta taudin vaikeusastetta. Hoidon kannalta on oleellista erottaa komplisoitumaton ja komplisoitunut tautimuoto, mikä selviää luotettavimmin TT-kuvauksella. Komplisoituneen appendisiitin ensisijainen hoito on laparoskooppinen appendisektomia ja konservatiivinen hoito sopii lieviin komplisoitumattomiin appendisiitteihin. Huolellinen potilasvalinta hoitolinjoista päätettäessä on tärkeää. Tulevaisuudessa olisi hyvä tutkia mikrobilääkkeettömän konservatiivisen hoidon mahdollisuutta lievissä komplisoitumattomissa tapauksissa kuten divertikuliitin suhteen on jo tehty (37). Lisäksi tulevaisuudessa tullaan saamaan lisätietoa konservatiivisen hoidon pidemmän seuranta-ajan tuloksista.

Lähteet

1. Addiss, DG., Shaffer, N., Fowler, BS., Tauxe, RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990; 132:910-25.
2. Livingston, EH., Woodward, WA., Sarosi, GA., Haley, RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg* 2007;245:886-92.
3. Korner, H., Sondenaa, K., Soreide, JA. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg* 1997;21:313-7.
4. Salminen, P. 2018; *Kirurgia. Duodecim*, Helsinki.
5. Sallinen, V., Mentula, P. Laparoskooppinen appendisektomia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 2017;133(7):660-6.
6. Korner, H., Sondenaa, K., Soreide, JA. et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age specific and sex specific analysis. *World J Surg* 1997; 21:313-7
7. Sammalkorpi, H., Mentula, P. Akuutin umpilisäketulehduksen muuttuva diagnostiikka ja hoito. *Suomen lääkirilehti*, 2016;71(7):486-491.
8. Shogilev, DJ., Duus, N., Odom, SR., Shapiro, NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med.* 2014;15(7):859-87.
9. Apisarnthanarak, P., Suvannarerg, V., Pattaranutaporn, P., Charoensak, A., Raman, SS., Apisarnthanarak, A. Alvarado score: can it reduce unnecessary CT scans for evaluation of acute appendicitis? *Am J Emerg Med.* 2015;33:266–270.

10. Nelson, DW., Causey, MW., Porta, CR., McVay, DP., Carnes, AM., Johnson, EK., et al. Examining the relevance of the physician's clinical assessment and the reliance on computed tomography in diagnosing acute appendicitis. *Am J Surg.* 2013;205:452–456.
11. Duda, J. B., Lynch, M. L., Bhatt, S., Dogra, V. S. Computed tomography mimics of acute appendicitis: predictors of appendiceal disease confirmed at pathology. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:73.
12. Sippola, S., Virtanen, J., Tammilehto, V., Gronroos, J., Hurme, S., Niiniviita, H. et al. The accuracy of low-dose computed tomography protocol in patients with suspected appendicitis: The OPTICAP study. *Ann Surg.*
13. Alvarado, A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 1986;15(5):557–564.
14. Andersson, M., Andersson, RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg.* 2008;32(8):1843–1849.
15. Mentula, P., Sammalkorpi, H., Leppäniemi, A. Laparoscopic surgery or conservative treatment for appendiceal abscess in adults? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015;262:237–42.
16. Bhangu, A., Soreide, K., Di Saverio, S., Assarsson, J. H., Drake, F. T. Acute Appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*, 2015: 386(10000): 1278-1287.
17. Sauerland, Jaschinski, T. Neugebauer, E. A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (10): CD001546.

18. Salminen, P., Paajanen, H., Rautio, T., Nordstrom, P., Aarnio, M., Rantanen, T., et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2340-8-2348.
19. Salminen, P., Tuominen, R., Paajanen, H., Rautio, T., Nordstrom, P., Aarnio, M., et al. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:1259-65.
20. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *JChronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
21. Gomes, C. A., Sartelli, M., Di Saverio, S., Ansaloni, L., Catena, F., Coccolini, F., Inaba, K., Demetriades, D., Gomes, F. C., Gomes, C. C. Acute appendicitis: proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. *World J Emerg Surg.* 2015;10:60.
22. Dindo, D., Demartines, N., Clavien, PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.
23. Sartelli, M., Baiocchi, G. L., Di Saverio, S., Ferrara, F., et al. Prospective Observational Study on Acute Appendicitis Worldwide (POSAW). *World Journal of Emergency Surgery.* 2018; 13:19.
24. Sammalkorpi, H. E., Mentula, P., Leppäniemi, A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis - a prospective study. *BMC Gastroenterology* 2014; 14:114.

25. Sammalkorpi, H.E., Mentula, P., Savolainen, H., Leppäniemi, A. The Introduction of Adult Appendicitis Score Reduced Negative Appendectomy Rate. *Scand J Surg.* 2017; 106(3):196-201.
26. Rintala, E., Saxen, H., 2011; *Infektiosairaudet Duodecim*, Helsinki.
27. Shin, D. H., Cho, Y.S., Cho G. C., Ahn, H. C., Park, S. M., Lim, S. W., et al. Delta Neutrophil index as an early predictor of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults. *World J Emerg surg.* 2017;12 32.
28. Al-Gaithy, Z. K. Clinical value of total white blood cells and neutrophil count in patients with suspected appendicitis: retrospective study. *World J Emerg Surg*, 2012:
29. Grönroos, J. M. Grönroos, P. A fertile-aged woman with right lower abdominal pain but unelevated leukocyte count and C-reactive protein. Acute Appendicitis is very unlikely. *Langenbecks Arch Surg*, 1999; 384(5): 437-440. 7(1):32.
30. Atema, J. J., Gans, S. L., Beenen, L. F., Toorenvliet, B. R., Laurell, H., Stoker, J., et al. Accuracy of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein Levels Related to Duration of Symptoms in Patients Suspected of Acute Appendicitis. *Acad Emerg Med*, 2015; 22(9):1015-1024.
31. Lietzen, E., Grönroos, J. M., Mecklin, J. P., Leppäniemi, A., Nordström, P., Rautio, T., Rantanen, T., Sand, J., Paajanen, H., Kaljonen, A., Salminen, P. Appendiceal neoplasm risk associated with complicated acute appendicitis-a population based study. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Jan;34(1):39-46.
32. Krajewski, S., Brown, J., Phang, P.T., et al. Impact of computed tomography of the abdomen on clinical outcomes in patients with acute right lower quadrant pain: a meta-analysis. *Can J Surg.* 2011;54(1):43-53.

33. Jones, K., Pena, A. A., Dunn, E. L., Nadalo, L. Mangram, A. J. Are negative appendectomies still acceptable? *Am J Surg*, 2004; 188(6): 784-754.
34. Di Saverio, S., Sibilio, A., Giorgini, E., Biscardi, A., Villani, S., Coccolini, F., et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficiency and safety antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. *Ann Surg*, 2014; 260(1): 109-117
35. Bhangu, A., Soreide, K., Di Saverio, S., Assarsson, J. H. Drake, F. T. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*, 2015;386(10000):1278-1287.
36. Sauerland, S., Jaschinski, T. Neugebauer, E. A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;(10):CD001546.
37. Brochmann, N. D., Schultz, J.K., Jakobsen, G., S. Oresland, T. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a single-centre cohort study. *Colorectal Dis*, 2016; 18(11): 1101-1107.